

N° 660.217



Classification internationale :

Brevet mis en lecture le :

25 - 8 - 1965

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 25 février 1965 à 14 h. 35*

*au Service de la Propriété industrielle ;*

### ARRÊTE :

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite: CIBA Société Anonyme,  
à Bâle (Suisse),  
repr. par l'Office Parete (Fred. Kaes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux amino-phényl-alcoanols et procédé  
pour leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Suisse le 26 février 1964, le 26 juin 1964 et  
le 15 janvier 1965.

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 25 août 1965

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

BEST AVAILABLE COPY

MÉMOIRE DESCRIPTIF  
DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE DE

Case 5430/1-3/A  
BELOIQUE.

## BREVET D'INVENTION

660217

FORMÉE PAR LA SOCIÉTÉ DITE:

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

POUR:

Nouveaux amino-phényl-alcanols et procédé pour leur  
préparation.

Faisant l'objet de trois premières demandes de brevet déposées  
en SUISSE, les  
26 février 1964, 26 juin 1964 et 15 janvier 1965.

La présente invention est relative à la pré-  
paration de 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-R-2-R'-2-alcoyl(in-  
férieur)-éthanés, dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe  
hydroxyle libre ou substitué, R représente un groupe  
5 hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, et R'  
représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-sub-  
stitué par des restes saturés de caractère aliphatique  
et/ou par des restes aralcoyliques.

Comme atomes d'halogène, on envisage par exemple  
10 des atomes de brome ou surtout des atomes de chlore ou  
de fluor. De préférence, l'atome d'halogène est en posi-  
tion méta.

Des groupes hydroxy substitués sont surtout  
des groupes hydroxy étherifiés ou estérifiés. Des groupes  
15 hydroxy étherifiés sont, par exemple, des groupes alcoxy  
inférieurs comme les groupes éthoxy, propoxy, isopropoxy,  
butoxy, isobutoxy, ou pentyloxy mais surtout des groupes

660217

5 méthoxy, des groupes alcényloxy inférieurs comme des  
groupes allyloxy, des groupes phényl-alcoxy inférieurs,  
comme les groupes benzyl-, 1- ou 2-phényl-éthoxy, dans  
lesquels les restes aromatiques peuvent aussi renfermer  
des substituants, par exemple des restes alcoyliques in-  
férieurs ou des restes alcoxy inférieurs, des atomes  
d'halogène ou des groupes trifluorométhyles, ou des  
groupes cyclo-alcoyloxy ou cyclo-alcényloxy, comme les  
groupes cyclopentyloxy, cyclopentényloxy, cyclohexyloxy  
10 ou cyclohexényloxy.

Comme groupes hydroxy estérifiés ou substitués  
par un reste acyle, on envisage par exemple ceux dans  
lesquels le reste acyle dérive d'un acide gras inférieur,  
par exemple de l'acide acétique, de l'acide propionique,  
15 de l'acide pivalique, d'un phényl-alcane(inférieur)-oïque,  
par exemple d'un acide phénylacétique comme l'acide  
phénylacétique proprement dit, ou d'un acide phénylacé-  
tique substitué dans le reste aromatique comme indiqué  
ci-dessus, ou d'un acide carboxylique aromatique, tel  
20 qu'un acide benzoïque, par exemple de l'acide benzoïque  
proprement dit ou d'un acide benzoïque substitué dans  
le reste aromatique comme indiqué ci-dessus, ou d'un  
acide hydroxy-formique étherifié, comme l'acide benzyloxy-  
formique ou l'acide tertio-butyloxy-formique. Le groupe  
25 hydroxy libre, estérifié ou étherifié se trouve avanta-  
geusement en position para ou dans la position ortho  
en regard d'un éventuel atome d'halogène en position méta.

Le reste alcoylique inférieur en position 2  
est, par exemple, un reste éthyle, propyle, isopropyle,  
30 butyle, isobutyle, pentyle ou isopentyle, mais surtout

Y

un reste méthyle.

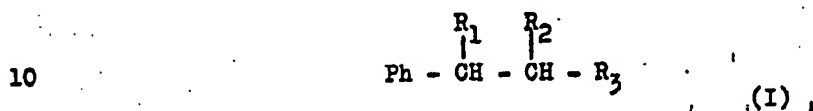
Le groupe aminogène en position 2 est, de préférence, mono-substitué, mais est surtout non-substitué. Comme restes saturés de caractère aliphatique, on envisage par exemple dans ce cas des restes aliphatiques saturés, des restes cyclo-alcoyliques ou des restes aza-cyclo-alcoyliques. Des restes aliphatiques saturés sont surtout des restes alcoyliques inférieurs, par exemple ceux indiqués, ou des restes alcoyléniques, oxo-alcoyléniques, aza-alcoyléniques ou thia-alcoyléniques inférieurs, comme les restes butylène-(1,4), pentylène-(1,5), 3-oxa-pentylène-(1,5) ou 3-aza-pentylène-(1,5), des restes 3-alcoyl-3-azapentylène-(1,5), par exemple le reste 3-méthyl-3-azapentylène-(1,5), ou des restes 3-hydroxy-alcoyl-3-azapentylène-(1,5), par exemple des restes 3-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-3-azapentylène-(1,5). Des restes cyclo-alcoyliques sont, par exemple, des restes cyclopentyles ou cyclohexyles. Comme restes aza-cyclo-alcoyliques, il y a lieu de citer, en particulier, des restes 4-alcoyl(inférieur)-4-azacyclohexyle. Les restes aralcoyliques sont, en particulier, des restes  $\alpha$ -aralcoyliques, comme les restes benzyles. Le groupe aminogène en position 2 est surtout un groupe aminogène libre, ou en second lieu un groupe mono-alcoyl-(inférieur)-aminogène.

Les nouveaux composés possèdent de précieuses propriétés pharmacologiques, par exemple un effet d'inhibition sur les  $\beta$ -récepteurs adrénergiques. Les nouveaux composés provoquent en particulier une augmentation de la pression artérielle et provoquent en outre une vidange des accumulateurs tissulaires de la catécholamine. Les

nouveaux composés peuvent être utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine ou sténocardie, des arrythmies cardiaques où d'une tension sanguine trop faible.

Les nouveaux composés sont cependant aussi de précieux produits intermédiaires, par exemple pour la préparation de composés pharmacologiquement actifs.

L'invention concerne en particulier la préparation de composés de formule



dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué,  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle,  $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur, en particulier un méthyle.

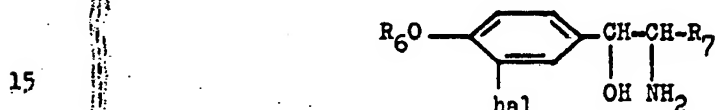
Sont en outre importants les composés de la formule (I), dans laquelle Ph,  $R_1$  et  $R_3$  ont la signification indiquée et  $R_2$  représente un groupe aminogène mono- ou di-substitué par des restes cyclo-alcoyliques et/ou par des restes aza-cyclo-alcoyliques et, le cas échéant, par des restes aliphatiques saturés ou par des restes benzyles.

Il y a lieu de faire ressortir particulièrement les composés de formule

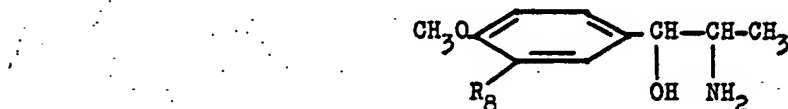


dans laquelle  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre,  
un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  
 $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-  
alcoyl(inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente un reste  
5 alcoyl(inférieur), par exemple un reste éthyle ou  
surtout un reste méthyle, "hal" représente du brome ou,  
en particulier, du chlore ou du fluor, et l'un des restes  
 $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe  
alcoyl inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un  
10 groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

Tout particulièrement actifs sont les composés  
de formule



dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  représentent des restes alcoyli-  
ques inférieurs, en particulier des restes méthyles, et  
20 "hal" représente un atome d'halogène, et surtout les com-  
posés de formule



dans laquelle  $R_8$  représente du fluor ou du chlore, spécia-  
lement les racémates A et en particulier leur forme 1-(-).

Sont tout particulièrement intéressants, en ce  
qui a trait à l'effet d'augmentation de la pression sanguine,  
30 le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-aminopropane

8

(racémate A), ainsi que le 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-aminopropane (racémate A), en particulier leurs formes 1-(-).

Les nouveaux composés sont obtenus d'une manière connue en soi. De préférence, on procède de telle sorte que dans un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-X-2-Y-2-alcoyl (inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> possède la signification indiquée et X représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, ou un reste transformable en un groupe hydroxyle libre ou en un groupe hydroxyle substitué par un reste acyle, et Y représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, ou représente un reste transformable en un groupe aminogène libre ou en un groupe aminogène mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, avec cette mesure que l'un au moins des restes X et Y sont transformable en un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, ou en un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, on transforme en les groupes indiqués les restes X et/ou Y qui sont transformables en de tels groupes.

Le reste X peut, par exemple, être un groupe transformable en un groupe hydroxyle par réduction, par exemple un groupe oxo. La réduction du groupe oxo à lieu d'une manière usuelle, par exemple par réduction avec des métaux, par exemple par traitement avec du sodium dans un alcool, ou avec des hydrures métalliques complexes, comme le borhydrate de sodium, ou à l'aide d'hydrogène activé

catalytiquement, par exemple de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, par exemple d'un catalyseur au platine, au palladium, au nickel ou au cuivre, comme l'oxyde de platine, le charbon au palladium, le nickel Raney ou le chromite de cuivre. La réduction a lieu d'une manière usuelle, de préférence en présence de diluants et/ou de solvants.

La réduction du groupe oxo peut aussi avoir lieu suivant la méthode de Meerwein-Ponndorf-Verley.

C'est ainsi qu'on peut, par exemple, traiter le composé oxo de manière usuelle par un alcool inférieur, comme l'isopropanol, en présence d'un alcoolate convenable, comme l'isopropylate d'aluminium.

Le reste Y est, par exemple, un groupe transformable en groupe aminogène par réduction, par exemple un groupe hydroxy-iminogène, un groupe azido, un groupe diazotique, un groupe  $\text{NO}_2$  ou un groupe nitroso, ou un groupe iminogène qui peut éventuellement être substitué, par exemple par les substituants indiqués pour le groupe aminogène. La réduction a lieu d'une manière usuelle, surtout à l'aide d'hydrogène activé catalytiquement, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que, par exemple, un catalyseur au platine, au nickel ou au palladium, comme l'oxyde de platine, le nickel Raney ou le charbon au palladium. Les groupes indiqués peuvent cependant aussi être réduits avec des métaux ou avec des hydrures métalliques complexes. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, réduire en particulier des groupes hydroxy-iminogènes avec du sodium dans de l'alcool ou avec un amalgame de sodium ou du chlorure



stanneux et de l'acide chlorhydrique. Les groupes  $\text{NO}_2$  et les groupes nitroso peuvent, par exemple, être transformés en groupe aminogène par réduction avec du fer et de l'acide chlorhydrique, ou avec un amalgame d'aluminium.

5 Les groupes iminogènes (bases de Schiff) peuvent être réduits,, par exemple, avec des hydrures métalliques complexes comme l'hydrure de lithium et d'aluminium ou surtout le borhydrate de sodium. Si Y est un groupe carbobenzoxy-aminogène, on peut alors éliminer le reste  
10 carbobenzoxy par une hydrogénolyse usuelle, par exemple à l'aide d'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation.

Le reste Y peut aussi être un groupe acylaminogène, par exemple un groupe alcanoylaminogène, dans lequel  
15 le groupe carbonyle voisin de l'atome d'azote peut être réduit en groupe méthylène, par exemple sous l'action d'un dihydrure de métaux légers, spécialement d'un hydrure de métal alcalin et d'aluminium, comme l'hydrure de lithium et d'aluminium ou l'hydrure de sodium ou d'aluminium.

20 Si c'est nécessaire, les agents réducteurs peuvent aussi être utilisés en commun avec des activateurs, par exemple le chlorure d'aluminium.

La transformation de ce groupe carbonyle en un groupe méthylène peut aussi avoir lieu indirectement, en  
25 condensant de manière usuelle en oxazoline un dérivé N-acylé dans lequel le groupe hydroxyle en position 1 est libre, en réduisant cette oxazoline en oxazolidine et en hydrolysant ensuite cette dernière pour obtenir le composé à chaîne ouverte

30 Les réductions indiquées sont effectuées d'une manière usuelle.

Le reste Y peut aussi être un groupe transformable par échange en un groupe aminogène, par exemple un reste échangeable, tel qu'un groupe hydroxyle réactivement estérifié. Des groupes hydroxyles réactivement estérifiés sont, par exemple, des groupes hydroxyles estérifiés avec des acides inorganiques ou organiques forts, de préférence avec des hydracides halogénés comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique, ou avec des acides aryl-sulfoniques comme l'acide benzène-sulfonique ou l'acide toluène-sulfonique. La transformation en groupe aminogène d'un groupe hydroxyle réactivement estérifié a lieu de manière usuelle, par exemple par réaction sur de l'ammoniac ou sur des amines, par exemple sur des composés de formule  $R_2-H$ , ou sur des agents capables de céder de l'ammoniac ou une amine, comme l'hexaméthylène-tétramine, les bases de Schiff ou les sels du phthalimide. Dans les réactions indiquées en dernier lieu, les produits de condensation obtenus intermédiairement sont, si c'est nécessaire, scindés d'une manière usuelle en les amines libres, par exemple par hydrolyse, ou, dans le cas des composés du phthalimide, également par hydrazinolyse. Les réactions ont lieu d'une manière connue.

Le reste Y peut en outre être un groupe transformable en groupe aminogène par hydrolyse, par exemple un groupe acylaminogène, tel qu'un groupe alcanoylaminogène, benzoylaminogène ou, comme déjà mentionné, un groupe phthalimido. Dans ce groupe, on peut éliminer le reste acyle d'une manière connue en soi, par exemple par hydrolyse, par exemple en présence d'un catalyseur acide ou

basique. Les restes acyles sont, par exemple, ceux indiqués au début.

5 Les restes X et Y peuvent cependant aussi être liés entre eux. C'est ainsi qu'ils peuvent, par exemple, représenter ensemble un groupe époxy. La transformation de X et de Y a lieu, dans ce cas, par exemple par réaction sur de l'ammoniac ou sur des amines correspondantes. La réaction a lieu d'une manière connue.

10 Dans les composés obtenus, on peut d'une manière usuelle et dans le cadre des substances finales, introduire, modifier ou éliminer des substituants.

15 C'est ainsi qu'on peut, par exemple, dans des composés possédant dans le reste phényle des groupes hydroxyles libres, estérifier ou éthérifier ces derniers d'une manière connue. L'éthérification a lieu d'une manière usuelle, par exemple en faisant réagir le composé hydroxy-phénylé, de préférence en présence d'une base forte, ou sous la forme de l'un de ses sels, par exemple de ses sels métalliques, par exemple d'un sel de métal alcalin  
20 comme le sel de sodium, sur un ester réactif d'un alcool. On peut estérifier les composés qui possèdent en position 1 un groupe hydroxyle libre. Les estérifications ont lieu d'une manière usuelle, par exemple en faisant réagir le composé hydroxy-phénylé ou un sel de celui-ci, par exemple  
25 l'un de ceux indiqués, ou bien le composé comportant un groupe hydroxyle libre en position 1, sur un acide carboxylique, de préférence sous la forme de ses dérivés réactifs.

30 Les composés obtenus, dans lesquels le groupe aminogène en position 2 présente au moins un atome

d'hydrogène, peuvent être substitués, par exemple alcoylés. L'alcoylation a lieu d'une manière connue en soi, par exemple par réaction sur des esters réactifs d'alcools correspondants, ou par une alcoylation réductrice, c'est-à-dire par réaction sur un oxo-composé et par réduction subséquente ou simultanée.

5 Des esters réactifs sont, par exemple, ceux avec des acides inorganiques ou organiques forts, de préférence ceux des hydracides halogénés, comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique, 10 ou ceux d'acides aryl-sulfoniques, comme l'acide benzène-sulfonique ou l'acide toluène-sulfonique.

Des dérivés fonctionnels d'acides sont, par exemple, des halogénures d'acides ou des anhydrides d'acides, comme les chlorures d'acides, des anhydrides 15 purs ou mixtes, par exemple des anhydrides mixtes avec des carbonates de mono-alcoyles comme le carbonate de mono-éthyle ou le carbonate d'isobutyle.

Dans les composés qui possèdent sur le noyau benzénique des groupes hydroxyles étherifiés ou estérifiés, 20 ou qui possèdent en position 1 un groupe hydroxyle estérifié, on peut d'une manière connue transformer ceux-ci par hydrolyse en groupes hydroxy libres.

Les réactions d'hydrolyse indiquées, ou les acylations ou les alcoylations peuvent, suivant les 25 conditions et les substances de départ, avoir lieu simultanément sur les atomes d'oxygène et sur les atomes d'azote.

Dans les composés obtenus qui sont substitués 30 sur le groupe aminogène ou sur le groupe hydroxy par des

restes pouvant être scindés par hydrogénolyse; par exemple par des restes  $\alpha$ -aryl-alcoyliques tels que des restes benzyles, on peut éliminer ces restes d'une manière usuelle par hydrogénolyse.

Les réactions indiquées sont effectuées d'une manière usuelle.

Les nouveaux composés peuvent, du fait qu'ils possèdent deux atomes de carbone asymétriques, se présenter à l'état de mélanges racémiques, de racémates purs ou d'antipodes optiques. Dans ce cas, les racémates qui, sur les deux atomes de carbone asymétriques, ont la même configuration que le produit décrit dans l'exemple 1, sont désignés par racémates A et les racémates diastéréoisomères des précédents sont chaque fois désignés par racémates B. Les composés désignés comme racémates A possèdent la structure "érythro" et les racémates B possèdent la structure "thréo".

Sur la base des différences physico-chimiques des constituants, les mélanges racémiques peuvent, d'une manière connue, être scindés en les deux racémates purs (racémate A et racémate B) stéréo-isomères (diastéréoisomères), par exemple par chromatographie et/ou par cristallisation fractionnée.

Les produits de départ ou les produits finaux racémiques peuvent également être décomposés suivant des méthodes connues en les antipodes optiques  $A_1$  et  $A_2$ , respectivement  $B_1$  et  $B_2$ , par exemple comme suit: on fait réagir les bases racémiques, en solution dans un solvant inerte approprié, sur un acide optiquement actif et sépare les sels obtenus, par exemple sur la base de leurs

solubilités différentes, pour obtenir les diastéréo-  
isomères à partir desquels les antipodes des nouvelles  
bases peuvent être mis en liberté sous l'action d'agents  
alcalins. Des acides optiquement actifs particulièrement  
5 utilisés sont les formes D et L des acides tartrique,  
di-o-toluy-l-tartrique, malique, mandélique, campho-sulfo-  
nique ou quinique. Les formes optiquement actives des  
composés indiqués ci-dessus peuvent aussi être obtenues  
à l'aide de méthodes biochimiques. La séparation peut,  
10 par exemple, être également effectuée en recristallisant  
le racémate pur obtenu dans un solvant optiquement actif,  
tel que le tartrate de di-isobutyle.

Les composés de la série A et de la série B  
peuvent être transformés mutuellement d'une manière  
15 usuelle, par exemple en passant par les oxazolines, ou  
par équilibrage en présence d'acides, tels que des acides  
minéraux, comme par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide  
bromhydrique ou l'acide sulfurique. L'équilibrage, par  
exemple avec l'acide chlorhydrique, a lieu de façon par-  
20 ticulièrement bonne lorsque le groupe aminogène présent  
dans les substances de départ est acylé, par exemple  
acétylé ou benzoylé.

Il est par suite avantageux pour l'équilibrage  
d'acyler les composés <sup>de</sup> et/les hydrolyser ensuite à  
25 nouveau. L'acylation du groupe aminogène a lieu par  
réaction sur des acides carboxyliques de préférence sous  
la forme de leurs dérivés fonctionnels, par exemple  
ceux indiqués ci-dessus.

Une autre méthode particulièrement bénéfique  
30 pour l'équilibrage consiste à traiter les composés des

restes A par des chlorures d'acides et à parvenir, à partir du produit brut obtenu, avec de l'eau, à des composés de la série B. En tant que chlorure d'acide, le chlorure de thionyle est particulièrement approprié.

5            Suivant les conditions opératoires et les substances de départ choisies, on obtient les substances finales sous forme libre ou sous forme de leurs sels qui font également partie de l'invention. Les sels des substances finales peuvent, d'une manière connue en soi, 10 être transformés en les bases libres, par exemple avec des alcalis ou des échangeurs d'ions. A partir des bases libres, on peut obtenir des sels, par réaction sur des acides organiques ou inorganiques, en particulier sur ceux convenant à la formation de sels thérapeutiquement 15 utilisables. Comme acides de ce genre, on citera par exemple : les hydracides halogénés, les acides sulfuriques, les acides phosphoriques, l'acide azotique, l'acide perchlorique ; des acides carboxyliques ou sulfoniques aliphatiques, alicycliques, aromatiques ou hétérocycliques, 20 comme les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, hydroxy-maléique ou pyruvique ; les acides phénylacétique, benzoïque, p-aminobenzoïque, anthranilique, p-hydroxybenzoïque, salicylique ou p-amino-salicylique, 25 embonique, méthane-sulfonique, éthane-sulfonique, hydroxy-éthane-sulfonique, éthylène-sulfonique ; les acides halogéno-benzène-sulfoniques, toluène-sulfoniques, naphthalène-sulfoniques, ou l'acide sulfanilique ; la méthionine, le tryptophane, la lysine ou l'arginine.

30            Ces sels ou d'autres sels des nouveaux composés,

comme par exemple les picrates, peuvent aussi servir à purifier les bases libres obtenues, tandis qu'on transforme ces dernières en sels, qu'on sépare ces derniers et qu'on met à nouveau les bases en liberté à partir desdits sels. Par suite du rapport étroit existant entre les nouveaux composés sous forme libre et sous la forme de leurs sels, il y a lieu dans ce qui précède et dans ce qui suit, d'entendre par bases libres, dans le même sens et dans le même esprit, éventuellement aussi les sels correspondants.

L'invention concerne également les formes d'exécution du procédé suivant lesquelles on part d'un composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade quelconque du procédé et effectue les phases encore manquantes dudit procédé, ou bien dans lesquelles on forme les substances de départ dans les conditions de la réaction, ou dans lesquelles les composants de la réaction se présentent, le cas échéant, sous la forme de leurs sels.

C'est ainsi qu'on peut partir de composés dans lesquels X est un groupe transformable par réduction en un groupe hydroxyle et Y est un groupe transformable également par réduction en un groupe aminogène, puis réduire lesdits groupes. Dans ce cas, suivant le mode opératoire, on réduit d'abord un groupe et ensuite l'autre. Si l'on part, par exemple, de composés dans lesquels X représente un groupe oxo et Y représente un groupe hydroxyiminogène, et si l'on réduit avec de l'hydrogène en présence de charbon au palladium, on forme alors d'abord le groupe aminogène et seulement ensuite le groupe hydroxyle.

Pour les réactions conformes à l'invention, on



utilise surtout les substances de départ qui fournissent les composés préférés qui ont été mentionnés ci-dessus.

Les substances de départ sont connues ou peuvent être obtenues suivant des méthodes connues en elles-mêmes.

5 Les nouveaux composés peuvent, par exemple, être utilisés sous la forme de préparations pharmaceutiques les renfermant sous forme libre, ou le cas échéant sous la forme de leurs sels, en mélange avec une matière de support pharmaceutique, organique ou inorganique, solide  
10 ou liquide, qui est appropriée pour une application entérale ou parentérale. Pour la formation de cette matière de support, on envisage des substances ne réagissant pas sur les nouveaux composés, comme par exemple l'eau, la gélatine, le lactose, l'amidon, l'alcool stéarylique, le stéarate de  
15 magnésium, le talc, des huiles végétales, des alcools benzylques, des gommes, des propylène-glycols, la vaseline, la cholestérine ou d'autres excipients connus. Les préparations pharmaceutiques peuvent se présenter, par exemple, à l'état de comprimés, de dragées, de capsules, ou sous  
20 forme liquide à l'état de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Le cas échéant, elles sont stérilisées et/ou renferment des substances auxiliaires, telles que des agents de conservation, de stabilisation, des agents mouillants ou émulsifiants, des solubilisants, ou des sels servant à faire varier la pression osmotique, ou des tampons.  
25 Elles peuvent aussi renfermer d'autres substances thérapeutiquement précieuses. Les préparations pharmaceutiques sont obtenues suivant les méthodes usuelles.

30 L'invention concerne également à titre de produits industriels nouveaux, les composés obtenus par la

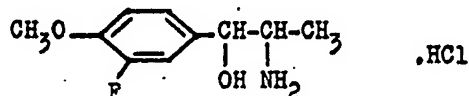
660217

mise en oeuvre du procédé défini ci-dessus.

L'invention est décrite plus en détail dans les exemples non-limitatifs qui suivent, dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades.

EXEMPLE 1

On dissout 14,8 g de 2-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone dans un mélange de 65 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique tétranormale d'acide chlorhydrique et de 100 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, puis hydrogène en présence de 2 g d'un charbon au palladium. Dans ce cas, 2 moles d'hydrogène sont rapidement absorbées à la température ambiante, tandis qu'une troisième mole n'est que très lentement absorbée à 50°. On évapore à sec la solution d'hydrogénation filtrée, puis recristallise le résidu cristallin dans de l'alcool absolu. On obtient ainsi l'un des deux stéréo-isomères possibles du chlorhydrate du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-aminopropane (racémate A), de formule



qui fond à 196-198°. La base libre correspondante préparée de manière usuelle et recristallisée dans de l'isopropanol fond à 145-146°.

La matière de départ peut, par exemple, être obtenue comme suit :

A un mélange de 110 g de chlorure anhydre

660217

d'aluminium dans 200 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène on ajoute goutte-à-goutte, en agitant, à une température 10 à 20°, une solution de 63 g d'o-fluoranisole dans 10 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, et ensuite, à une température de zéro à 10°, une solution de 50 g de chlorure de propionyl dans peu de nitrobenzène. On agite ensuite pendant une nuit à la température ambiante. On refroidit alors, décompose avec précaution le mélange réactionnel avec de la glace et 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, puis ajoute suffisamment d'eau pour que le contenu du ballon soit fluide et à deux phases. Par distillation à la vapeur d'eau, on chasse ensuite le nitrobenzène. A partir du résidu de distillation, on obtient, par refroidissement, des cristaux que l'on recristallise dans de l'isopropanol. Il en résulte la 3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone sous la forme de cristaux incolores fondant à 83-84°.

On dissout 100 g de cette substance dans un litre d'éther absolu. Tout en refroidissant à l'occasion avec de l'eau froide, on fait passer pendant 5 heures du gaz chlorhydrique sec (2 à 3 bulles par seconde) et ajoute en même temps goutte-à-goutte, au cours de la première heure, 68 g de nitrite d'iso-amyle. On fait ensuite bouillir au reflux pendant 4 heures, refroidit ensuite et ajoute avec précaution 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de potassium. On sépare ensuite les couches, puis lave ensuite l'éther avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de potassium, et les couches aqueuses avec de l'éther. Après avoir réuni les extraits aqueux, on les acidifie avec de l'acide acétique glacial, laisse reposer pendant quelque temps à 0°, puis sépare

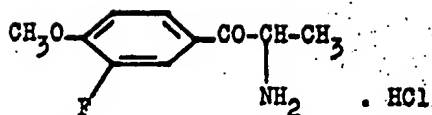
ensuite par essorage les cristaux qui ont précipité. Par recristallisation dans de l'isopropanol, on obtient la 2'-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone fondant à 133-134°.

#### EXEMPLE 2

Dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, on dissout 5 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone et hydrogène avec 0,6 g d'un charbon au palladium jusqu'à absorption d'une mole d'hydrogène. On sépare le catalyseur par filtration, évapore le filtrat à sec et recristallise le résidu cristallin dans de l'alcool absolu. On obtient ainsi le m<sup>e</sup>me des deux stéréo-isomères possibles du chlorhydrate du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-aminopropane (racémate A) que dans l'exemple 1.

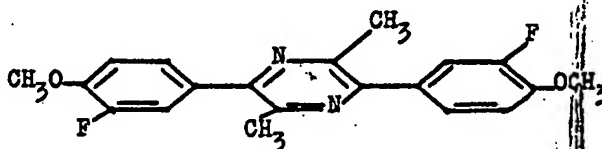
Le chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone qui est utilisé comme matière de départ peut être obtenu comme suit :

On dissout 88 g de 2-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone dans un mélange de 400 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique 3,2-normale d'acide chlorhydrique et de 400 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis hydrogène en présence de 3 g d'un charbon au palladium. Après absorption de 2 moles d'hydrogène, on interrompt l'hydrogénation. On chauffe le mélange réactionnel à l'ébullition, sépare ensuite le catalyseur par essorage et évapore le filtrat à sec. On recristallise le résidu cristallin dans 400 cm<sup>3</sup> de méthanol et obtient le chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone, de formule



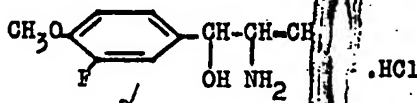
sous la forme de paillettes incolores fondant à 226-228°.

Après addition d'une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium et repos pendant un certain temps, la solution aqueuse fournit des cristaux jaunâtres qui fondent à 178-180° après recristallisation dans de l'isopropanol. Il s'agit dans ce cas de la 2,5-diméthyl-3,6-di-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-pyrazine de formule



### EXEMPLE 3

Dans un mélange de 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique cristallisable, de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 50 cm<sup>3</sup> d'eau, on dissout 11,2 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-acétylamino-propane fondant à 131-132,5°, puis fait bouillir au reflux pendant 3 heures et demie. On évapore ensuite à sec sous vide et recristallise dans de l'alcool absolu le résidu se présentant en cristaux incolores. On obtient une substance qui fond à 211-213° et représente l'un des deux stéréoisomères possibles du chlorhydrate (racémate) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane de formule



substance qui, d'après le point de fusion, le point de fusion mixte et le spectre infra-rouge, est différente d/l'isomère (racémate A) obtenu suivant l'exemple 1. La base libre correspondante fond à 127-128° après recristallisation dans de l'isopropanol et est indiscutablement différente de la base libre obtenue dans l'exemple 1.

On évapore à sec la liqueur-mère du chlorhydrate ci-dessus (fondant à 211-213°). On dissout le résidu cristallin dans de l'eau, ajoute du bicarbonate de sodium et obtient ainsi des cristaux incolores que l'on recristallise à sept reprises dans de l'isopropanol ; il en résulte des cristaux qui fondent à 145-146° et qui, d'après le point de fusion et le spectre infra-rouge, sont identiques à la base libre (racémate A) obtenue dans l'exemple 1. Le chlorhydrate préparé à partir de cette base suivant des méthodes usuelles fond à 196-198° et est identique à l'isomère (obtenu suivant l'exemple 1) du chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

La matière de départ peut être obtenue comme suit :

A 35,4 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone, on ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 120 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue. Avec un léger auto-échauffement, il en résulte rapidement une solution limpide que l'on évapore à sec sous vide après l'avoir laissée reposer pendant 5 heures. On reprend le résidu huileux dans 350 cm<sup>3</sup> de chloroforme, lave avec de l'acide chlorhydrique dilué et ensuite avec une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium, puis évapore après

séchage. On recristallise le résidu dans de l'isopropanol et obtient la 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone fondant à 93-94°.

5 A une solution glacée de 30,6 g de 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone dans 250 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 80 % de méthanol, on ajoute par portions, au cours de 30 minutes, 10 g de borhydrate de sodium. On laisse ensuite reposer pendant 2 heures et 10 demie à la température ambiante, décompose le borhydrate de sodium en excès en ajoutant peu d'acide acétique glacial, puis concentre ensuite le mélange réactionnel sous vide jusqu'à un petit volume. Après avoir ajouté 150 cm<sup>3</sup> d'eau, on extrait avec du chloroforme. Après avoir séché les extraits organiques, on les évapore et obtient 15 une huile incolore visqueuse qui est essentiellement constituée par un mélange des deux stéréo-isomères possibles du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-acétylamino-propane. Dans l'isopropanol, on obtient l'un des deux isomères sous forme pure, en cristaux incolores 20 fondant à 131-132,5° (racémate A).

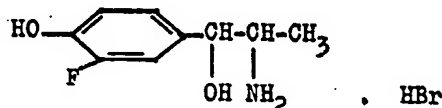
#### EXEMPLE 4

De la même manière que celle décrite dans l'exemple 3, on hydrolyse 11,8 g de l'huile provenant 25 des liqueurs-mères du stéréo-isomère pur (préparé suivant l'exemple 3 et fondant à 131-132,5°) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-acétylamino-propane, et l'on obtient, après le traitement, également les deux stéréo-isomères du chlorhydrate du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane, d'un point de fusion 30

de 211-213° (racémate B) et d'un point de fusion de 196-198° (racémate A).

EXEMPLE 5

Dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol, on dissout 1,45 g de bromhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propio-  
phénone et hydrogène à 50° en présence de 0,5 g d'un  
charbon au palladium. Après absorption d'une mole d'hydro-  
gène, on filtre et évapore à sec. On recristallise le ré-  
sidu dans un mélange d'isopropanol et d'éther et obtient  
l'un des deux stéréo-isomères possibles du 1-(3'-fluoro-  
4'-hydroxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane, de formule



qui fond à 211-212° en se décomposant. La base préparée  
de manière usuelle fond à 180°-181° après recristallisation  
dans de l'isopropanol. A partir de ladite base, on peut,  
suivant des méthodes connues en elles-mêmes, préparer le  
chlorhydrate correspondant, qui, après recristallisation  
dans un mélange d'alcool absolu et d'éther, fond à 228°  
en se décomposant.

Le bromhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-hydroxy-  
propio-phénone qui est utilisé comme matière de départ  
peut être obtenu comme suit :

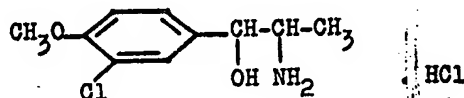
On fait bouillir pendant 10 heures au reflux  
une solution de 30 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-  
4'-méthoxy-propio-phénone dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'acide  
bromhydrique à 32 % dans l'acide acétique glacial, de  
30 cm<sup>3</sup> d'eau et de 20 gouttes d'acide hypophosphoreux.



On évapore ensuite à sec sous vide la solution limpide obtenue.  
On recristallise le résidu cristallin dans un mélange d'isopropanol et d'éther et obtient le bromhydrate de la 2-amino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propionophénone, qui fond à 208-210° en se décomposant.

EXEMPLE 6

Dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, on dissout 5 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone et hydrogène avec 0,5 g d'un charbon au palladium jusqu'à absorption d'une mole d'hydrogène. On évapore à sec la solution d'hydrogénation filtrée, recristallise les cristaux incolores qui restent dans un mélange d'isopropanol et d'éther et obtient l'un des deux isomères possibles du chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane, de formule



sous la forme de cristaux incolores fondant à 211-213°.

La base libre correspondante, préparée de manière usuelle, fond à 148-149° après recristallisation dans de l'isopropanol.

Le chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone qui est utilisé comme matière de départ peut être obtenu comme suit :

A un mélange de 220 g de chlorure anhydre d'aluminium dans 400 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, à une température de 10 à 20°, 142 g d'ochloranisole et ensuite lentement, au cours d'une heure,

à 5, 100 g de chlorure de propionyle. Après avoir  
laisser reposer pendant une nuit à la température ambiante,  
on décompose avec précaution à l'aide de 300 g de glace  
et 600 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique semi-concentré, éli-  
5 mine le nitrobenzène à la vapeur d'eau et recristallise  
dans de l'isopropanol les cristaux obtenus à partir du  
résidu de distillation refroidi. On obtient la 3'-chloro-  
4'-méthoxy-propio-phénone fondant à 88-90°. On dissout  
100 g de ce composé dans un litre d'éther absolu. Dans  
10 la solution refroidie de temps à autre à l'eau froide,  
on fait passer pendant 5 heures de l'acide chlorhydrique  
gazeux et ajoute simultanément goutte-à-goutte, pendant  
la première heure, 71 g de nitrite d'iso-amyle. On fait  
ensuite bouillir le mélange au reflux pendant 4 heures,  
15 refroidit ensuite et ajoute alors avec précaution 250 cm<sup>3</sup>  
d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde  
de potassium. On sépare les couches et les lave ensuite.  
On acidifie alors les extraits alcalins aqueux avec de  
l'acide acétique glacial, refroidit, puis recristallise  
20 dans de l'isopropanol les cristaux qui ont précipité. On  
obtient la 2-hydroxy-imino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-  
phénone fondant à 158-160°.

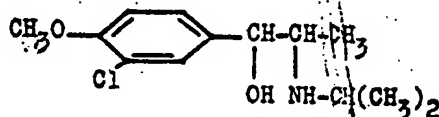
On dissout 70,5 g de 2-hydroxy-imino-3'-chloro-  
4'-méthoxy-propio-phénone dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'une  
25 solution alcoolique 3,2-normale d'acide chlorhydrique et  
de 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis hydrogène en présence de 3 g  
d'un charbon au palladium. Après absorption de deux moles  
d'hydrogène, on interrompt l'hydrogénation. On chauffe  
le mélange réactionnel à l'ébullition, sépare le catalyseur  
30 par essorage et évapore ensuite. On recristallise le résidu

9.

cristallin dans du méthanol et obtient le chlorhydrate de la 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone sous la forme de cristaux incolores qui se décomposent à 240°.

EXEMPLE 7

On fait bouillir pendant 2 heures et demie au reflux un mélange de 12,9 g de l'isomère (obtenu suivant l'exemple 6) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane fondant à 148-149° et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétone, puis évapore ensuite à sec sous vide. On dissout l'huile incolore qui reste dans 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 75 % de méthanol, puis ajoute par portions à 0°, au cours d'une heure, 10 g de borohydrate de sodium. Après avoir laissé reposer pendant 5 heures à la température ambiante, on concentre sous vide jusqu'à 100 cm<sup>3</sup> environ. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait au chloroforme. Après avoir séché les extraits organiques, on les évapore à sec. On recristallise le résidu cristallin dans de l'isopropanol et obtient l'un des deux isomères possibles (racémate A) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane de formule

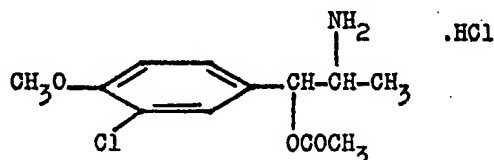


sous la forme de cristaux incolores fondant à 106-107°. Le chlorhydrate préparé de manière usuelle à partir de ce composé fond, après recristallisation dans de l'alcool absolu, à 220-222° en se décomposant.

EXEMPLE 8

On dissout 5,1 g de 2-acétylamino-3'-chloro-4'-méthoxy-propiophénone dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et hydrogène jusqu'à absorption d'une mole d'hydrogène, après avoir ajouté un gramme d'un charbon au palladium. Après avoir filtré la solution d'hydrogénation, on l'évapore à sec et recristallise le résidu dans de l'isopropanol. On obtient l'un des deux isomères possibles du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-acétylamino-propane, sous la forme de cristaux incolores fondant à 140-141°.

Dans les liqueurs-mères de ce composé, il se forme, après un repos prolongé, des cristaux incolores que l'on recristallise à plusieurs reprises dans de l'acétonitrile. On obtient le chlorhydrate du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-acétoxy-2-amino-propane, de formule



sous la forme de cristaux incolores fondant à 177-178°.

EXEMPLE 9

A 2,6 g de l'isomère pur (obtenu suivant l'exemple 8) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-acétylamino-propane fondant à 140-141°, on ajoute 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange (1:1) d'acide acétique glacial, d'eau et d'acide chlorhydrique concentré, puis fait bouillir au reflux pendant 6 heures. On évapore ensuite à sec la solution résultante. On fait bouillir le résidu avec 30 cm<sup>3</sup>

d'acétonitrile, sépare par filtration une petite quantité de substance non-dissoute et laisse le filtrat reposer à 0°. Les cristaux qui se séparent dans ce cas sont essorés et recristallisés à deux reprises dans de l'isopropanol.

On obtient des cristaux incolores fondant à 160-195°, que l'on dissout alors dans peu d'eau. Par addition d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, il se forme une huile qui cristallise. On essore et recristallise dans de l'isopropanol, ce qui fait que l'on obtient l'un des deux isomères possibles du 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate H), de formule

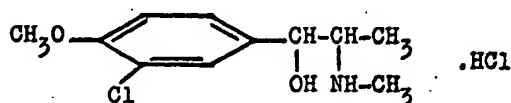


sous la forme de cristaux incolores fondant 116-117°. Suivant le point de fusion, le spectre infrarouge et le chromatogramme en couche mince, cette substance n'est pas identique à l'isomère (obtenu suivant l'exemple 6) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-amino-propane. Le chlorhydrate préparé de manière usuelle à partir de cet isomère cristallise dans l'acétonitrile en présence d'une trace d'eau et présente un point de fusion net à 150°, en même temps qu'il perd en partie son eau de cristallisation.

#### EXEMPLE 10

En présence de 2 g d'un charbon à 10 % de palladium, on hydrogène une solution de 25 g de chlorhydrate de 2-(méthyl-benzylamino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-

phénone dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol. Une mole d'hydrogène est rapidement absorbée. Si l'on poursuit l'hydrogénation, une autre mole d'hydrogène est alors lentement absorbée. En évaporant la solution d'hydrogénation après l'avoir filtrée, et en recristallisant le résidu dans de l'alcool absolu, on obtient alors le chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-méthyl-amino-propane, de formule



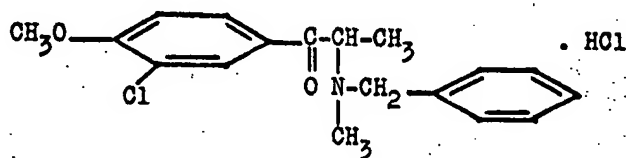
qui fond à 230-232° en se décomposant. La base libre correspondante fond à 118° (dans l'isopropanol).

La 2-(méthyl-benzylamino)-3'-chloro-4'-méthoxy propiophénone qui est utilisée comme matière de départ peut être obtenue comme suit :

A une solution de 30 g de 3'-chloro-4'-méthoxy propiophénone (pour la préparation, voir ci-dessus) dans 150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique cristallisable, on ajoute goutte-à-goutte, à 25°, une solution de 25 g de brome dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique cristallisable, laisse ensuite reposer pendant une nuit et évapore alors à sec sous vide. On recristallise le résidu cristallin dans de l'isopropanol et obtient la 2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone fondant à 86-88°.

A une solution de 48,5 g de méthyl-benzylamine dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, on ajoute, à 0°, 55g de 2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone, fait bouillir au reflux pendant une nuit et refroidit ensuite à 0°. On

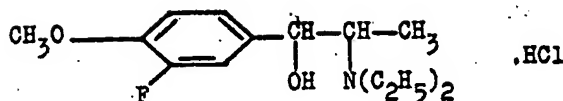
sépare par essorage les cristaux qui ont précipité. On extrait le filtrat à trois reprises avec chaque fois 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique binormal, alcalinise ces extraits avec une solution d'hydroxyde de sodium et extrait au chloroforme. On sèche ces extraits, les évapore et les débarrasse à 70°, sous <sup>un</sup>vide poussé, de la méthyl-benzylamine qui reste. On dissout le résidu avec un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, évapore à sec et recristallise dans de l'alcool absolu. On obtient le chlorhydrate de la 2-(méthyl-benzyl-amino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, de formule



qui fond à 194-195° en se décomposant.

#### EXEMPLE 11

Avec 3 g d'un charbon à 10 % de palladium comme catalyseur, on hydrogène une solution (chauffée à 50°) de 16,2 g de chlorhydrate de 2-diéthylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol, tandis qu'au cours de 13 heures une mole d'hydrogène est absorbée. Après avoir filtré la solution d'hydrogénation, on l'évapore et recristallise dans de l'isopropanol les cristaux qui restent. On obtient le chlorhydrate (racémate) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-diéthylamino-propane, de formule



5 qui fond à 184-185°. La base libre correspondante, préparée de manière usuelle, est une huile incolore qu'on peut distiller sans décomposition, à 105° sous un vide poussé de 0,07 mm de mercure.

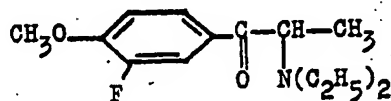
La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

10 On dissout 18,2 g de 3'-fluoro-4'-méthoxy-propiophénone (voir exemple 1) dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et brome en ajoutant lentement 16 g de brome dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Après avoir  
15 laissé reposer pendant 4 heures, on évapore à sec sous vide, reprend le résidu huileux dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther, puis lave à l'eau et avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Après séchage, la couche étherée est évaporée et il en résulte une huile qui cristallise dans peu d'alcool absolu. On obtient la 2-bromo-3'-fluoro-  
20 4'-méthoxy-propiophénone fondant à 65-66°.

On fait bouillir pendant 8 heures au reflux un mélange de 47 g de ce composé, de 500 cm<sup>3</sup> de benzène absolu et de 30 g de diéthylamine, refroidit ensuite, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'une solution binormale d'hydroxyde de  
25 sodium, puis agite pendant 5 minutes. On sépare la couche benzénique et l'extrait à trois reprises avec chaque fois 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique binormal. Après avoir réuni les extraits chlorhydriques, on les alcalinise et les extrait au chloroforme. On sèche la solution chloroformique  
30 l'évapore, ce qui fait qu'on obtient une huile



que l'on distille sous un vide poussé. Il en résulte la  
2-diéthylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone de  
formule



5

10

15

sous la forme d'un huile jaune-clair bouillant à 100°  
sous une pression de 0,1 mm de mercure. A partir de cette  
base, on peut de manière usuelle préparer des sels, par  
exemple le maléate acide qui fond à 133-136° en se décompo-  
sant (dans l'isopropanol), ou le chlorhydrate fondant à  
153-154° (dans l'acétone). Par réaction sur de l'iodure  
de méthyle dans de l'éther, on obtient le métho-iodure  
correspondant fondant à 176-177° (dans l'isopropanol).

#### EXEMPLE 12

20

25

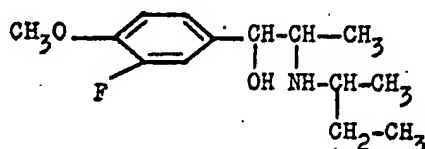
30

Dans 130 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 80 %  
de méthanol, on dissout 13,8 g de 2-diéthylamino-3'-fluoro  
4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 11), puis, tout en  
refroidissant, ajoute par portions 2,5 g de borohydrate de  
sodium. On laisse ensuite reposer pendant 2 heures, éva-  
pore alors jusqu'à un petit volume et répartit le résidu  
en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. Après  
avoir séché la solution chloroformique, on l'évapore et  
distille l'huile qui reste sous un vide poussé. On ob-  
tient ainsi le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-  
2-diéthylamino-propane (racémate A) qui bout à 103-106°  
sous une pression de 0,07 mm de mercure et qui est en  
tous points identique au composé obtenu suivant l'exemple  
11.

660217

EXEMPLE 13

On fait bouillir pendant 10 minutes au reflux  
 une solution de 11,3 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-  
 1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) (voir exemple 1 ou  
 5) dans 50 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone, puis évapore ensuite  
 à sec. On dissout le résidu dans 150 cm<sup>3</sup> d'une solution  
 aqueuse à 85 % de méthanol, puis, tout en refroidissant,  
 ajoute par portions 10 g de borhydrate de sodium. On laisse  
 ensuite reposer pendant 90 minutes à la température ambiante  
 10 et concentre alors sous vide jusqu'à un petit volume. On  
 répartit le résidu en deux stades entre de l'eau et du  
 chloroforme, sèche les extraits organiques et les évapore.  
 On obtient comme résidu une huile incolore qui cristallise  
 et est recristallisée dans de l'isopropanol. Il en résulte  
 15 le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isobutylami-  
 no-propane (racémate A), de formule



qui fond à 94-97°.

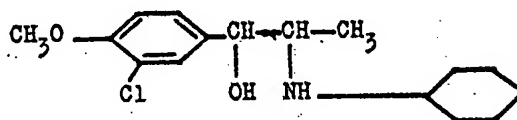
Le chlorhydrate correspondant, préparé de ma-  
 nière usuelle, fond à 178-179° après recristallisation  
 dans de l'alcool absolu.

EXEMPLE 14

Dans 150 cm<sup>3</sup> de toluène absolu, on dissout 10,7 g  
 de 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-  
 propane (racémate A) (voir exemple 6), ajoute 10 g de  
 30 cyclohexanone, puis fait bouillir pendant 8 heures au

reflux en branchant un séparateur d'eau. On évapore ensuite à sec sous vide. On dissout le résidu huileux dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 75 % de méthanol, puis ajoute à 0°, par portions, 5 g de borhydrate de sodium. On laisse reposer pendant une nuit, évapore ensuite le méthanol et répartit le résidu en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. On sèche la solution chloroformique, l'évapore ensuite à sec et obtient une huile qui cristallise lentement. Par recristallisation dans de l'isopropanol, on obtient le 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-cyclohexylamino-propane (racémate A), de formule

15



qui fond à 78-79°.

Le chlorhydrate correspondant, préparé de manière usuelle, fond à 200 -201° après recristallisation dans de l'alcool absolu.

20

#### EXEMPLE 15

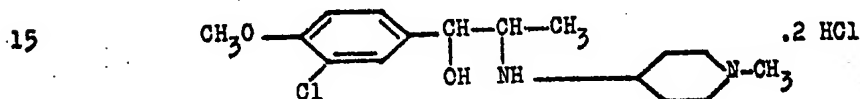
25

Dans 150 cm<sup>3</sup> de toluène absolu, on dissout 10,7 g de 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) (voir exemple 6), puis fait bouillir pendant une nuit au reflux avec un séparateur d'eau incorporé, après avoir ajouté 6 g de N-méthyl-pipéridone-(4). On évapore ensuite à sec sous vide, dissout le résidu dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 75 % de méthanol et, tout en refroidissant, ajoute par portions

30

g.

5 g de borhydrate de sodium. On laisse ensuite reposer pendant 3 heures à la température ambiante et concentre alors la solution. On répartit le résidu en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. On sèche la solution chloroformique et l'évapore, ce qui fait qu'on obtient une huile qui cristallise. Par recristallisation dans de l'éther, on obtient un produit qui fond à 73-95° et est traité par une solution méthanolique d'acide chlorhydrique. Après évaporation, il en résulte des cristaux incolores que l'on recristallise dans le méthanol, ce qui fait qu'on obtient le dichlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-[(N-méthyl-pipéridinyl-4')-amino]-propane de formule



qui fond à 262° en se décomposant.

EXEMPLE 16

20 On fait bouillir pendant 14 heures au reflux une solution de 20 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) (voir exemple 1 ou 2) dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, de 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et de 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, puis évapore ensuite à sec sous vide. On dissout le résidu (cristaux et résine foncée) dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau, puis lave à deux reprises avec du chloroforme. On évapore ensuite la couche aqueuse jusqu'à siccité. On recristallise le résidu à trois reprises dans de l'alcool absolu et

30

obtient le chlorhydrate (racémate B) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane qui fond à 211-213° et est en tous points identique au racémate B obtenu suivant l'exemple 3.

EXEMPLE 17

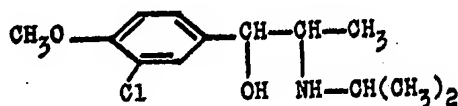
5

10

15

20

On fait bouillir pendant une nuit au reflux une solution de 5 g de 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate B) (voir exemple 9) dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétone, évapore à sec et dissout le résidu huileux dans 60 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 80 % de méthanol. On ajoute au tout par portions, à 0°, 3 g de borohydrate de sodium, laisse ensuite reposer pendant 2 heures à 25° et concentre alors jusqu'à un petit volume. On répartit le résidu entre du chloroforme et de l'eau, sèche la solution chloroformique et l'évapore. L'huile qui reste cristallise instantanément et est recristallisée dans de l'éther et de l'isopropanol. On obtient ainsi le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane (racémate B) de formule



25

qui fond à 95-96,5° et qui, suivant le point de fusion, le point de fusion mixte et le spectre infrarouge, est identique au produit obtenu dans l'exemple 1. Le point de fusion mixte avec le racémate A correspondant (voir exemple 7) accuse une forte dépression.

30

Le chlorhydrate (racémate B) du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane préparé

de manière usuelle à partir de ce composé peut être recristallisé dans de l'isopropanol et fond à 175-176°.

EXEMPLE 18

Dans un tube scellé, on chauffe pendant une nuit à 120° un mélange de 0,25 g de 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1,2-cis-époxy-propane, de 0,5 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine et de deux gouttes de méthanol, puis évapore ensuite à sec. On répartit le résidu en deux stades entre de l'acide chlorhydrique binormal et du chloroforme, alcalinise la couche aqueuse et l'extrait au chloroforme ; après séchage et évaporation, on obtient 0,1 g d'une huile incolore qui cristallise instantanément et est recristallisée dans de l'isopropanol. On obtient le 1-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-isopropyl-amino-propane qui fond à 96-97° et qui, d'après le point de fusion, le point de fusion mixte et le spectre infra-rouge, est identique au racémate B obtenu suivant l'exemple 17.

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

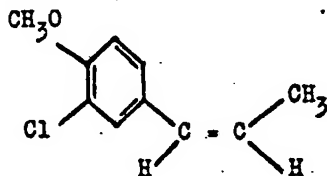
On chauffe pendant 20 heures au reflux, à une température de 160° du bain d'huile, un mélange de 100 g de 3-chloro-4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 6) et de 150 g de pentachlorure de phosphore, refroidit ensuite et concentre le plus possible sous vide. On dissout le résidu dans du chloroforme, puis lave avec de l'eau et avec une solution de bicarbonate de sodium. Par séchage et évaporation, on obtient une huile qui, sous un vide poussé, bout de manière unitaire à 100-102° sous une pression de 0,9 mm de mercure et présente la formule brute attendue, à savoir  $C_{10}H_{11}Cl_3O$ .

On mélange 85,5 g de ce produit avec 500 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et 170 g d'hydroxyde de potassium solide, puis fait bouillir au reflux en secouant fréquemment. Au bout d'une heure, on élimine lentement l'isopropanol par distillation et, une heure plus tard, concentre sous vide. On ajoute au résidu 250 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait à deux reprises avec de l'éther. On sèche ces extraits, les évapore, puis distille l'huile qui reste sous un vide poussé. Après peu d'une fraction de tête, on obtient le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-propyne de formule



sous la forme d'une huile incolore bouillant à 73-80° sous une pression de 0,07 mm de mercure.

On dissout 4,7 g de ce composé dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue et hydrogène en présence de 0,5 g de palladium sur du carbonate de calcium (à 10 %), jusqu'à absorption d'une mole d'hydrogène. Après avoir filtré la solution d'hydrogénation, on l'évapore sous vide. On dissout le résidu huileux dans de l'éther, lave avec de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, sèche et évapore. On distille sous vide l'huile qui reste et obtient, après peu d'une fraction de tête, le cis-1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-propène de formule



sous la forme d'une huile incolore bouillant à 125-128°

sous une pression de 11 mm de mercure.

On dissout 2,3 g de cette cis-oléfine dans 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et ajoute 2,0 g d'acide m-chloroperbenzoïque. La solution limpide résultante

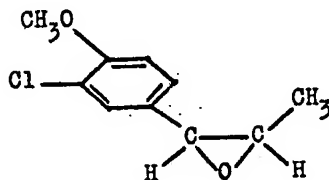
5 s'échauffe, de sorte qu'on doit refroidir faiblement.

L'acide m-chlorobenzoïque commence à se séparer. On abandonne pendant 30 minutes à 25°, refroidit ensuite

10 et sépare par essorage l'acide m-chlorobenzoïque qui a cristallisé. On lave le filtrat à deux reprises avec une

solution diluée de carbonate de potassium, le sèche et l'évapore. On fractionne soigneusement le résidu huileux

15 sous un vide poussé et obtient, après une fraction de tête assez importante, le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1,2-cis-époxy-propane désiré, de formule



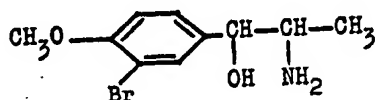
20 sous la forme d'une huile incolore bouillant à 76-77° sous une pression de 0,07 mm de mercure.

#### EXEMPLE 19

25 A une solution glacée d'un gramme de borhydrate de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute rapidement, tout en agitant et en refroidissant, une solution de 2,95 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-bromo-4'-méthoxy-propio-phénone dans 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 40 % de méthanol, puis agite ensuite pendant 2 heures à 25°. On concentre ensuite sous vide jusqu'à un petit volume. On répartit le résidu en deux stades entre de l'eau et du



chloroforme, sèche les extraits organiques et les évapore à sec. On recristallise le résidu cristallin à plusieurs reprises dans de l'acétonitrile et obtient le 1-(3'-bromo-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) de formule



qui fond à 192-200°. Le chlorhydrate, préparé de manière usuelle, fond à 205-208° après recristallisation dans de la N-méthyl-pyrrolidone.

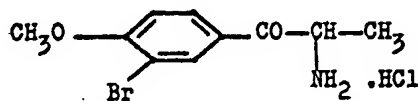
Le chlorhydrate de 2-amino-3'-bromo-4'-méthoxy-propionophénone qui est utilisé comme matière de départ peut, par exemple, être préparé comme suit :

A un mélange de 110 g de chlorure anhydre d'aluminium, de 94 g d'o-bromanisole et de 300 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, en agitant et en refroidissant, 50 g de chlorure de propionyle, laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante et ajoute ensuite, tout en refroidissant bien, 200 g de glace, puis 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. On chasse ensuite le nitrobenzène par entraînement à la vapeur d'eau. Dans la solution réactionnelle qui reste, il se forme par refroidissement des cristaux que l'on sépare par essorage et recristallise dans de l'alcool. On obtient ainsi la 3'-bromo-4'-méthoxy-propionophénone fondant à 99-101°. On traite 25 g de cette substance dans une quantité décuple d'acide acétique glacial par une mole de brome et obtient, après évaporation et recristallisation dans de l'alcool, la 2,3-dibromo-4'-méthoxy-

propionophénone sous la forme de cristaux incolores fondant à 100-102°.

On dissout 30,5 g de ce produit dans 150 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, ajoute au tout 19 g de phtalimide de potassium, laisse reposer pendant une nuit à 25° et agite ensuite pendant 2 heures à 70°. On évapore ensuite sous vide jusqu'à siccité, répartit le résidu entre du chloroforme et de l'eau, sèche la solution chloroformique et évapore finalement à sec. On recristallise le résidu dans de l'acétonitrile et obtient la 2-phthalimido-3'-bromo-4'-méthoxy-propionophénone fondant à 205-206°.

On fait bouillir pendant deux jours au reflux un mélange de 31,5 g de ce produit intermédiaire, de 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, de 250 cm<sup>3</sup> d'eau et de 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, puis évapore ensuite sous vide jusqu'à siccité. On mélange le résidu cristallin avec 250 cm<sup>3</sup> d'eau chaude, refroidit, puis sépare par essorage l'acide phtalique insoluble. On évapore le filtrat à sec, recristallise le résidu dans de l'alcool absolu et obtient le chlorhydrate de la 2-amino-3'-bromo-4'-méthoxy-propionophénone, de formule

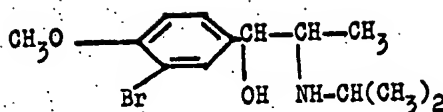


qui fond à 244-245° en se décomposant.

\*  
00 00 00 00 00 00 00 00 00 00

COc1ccc(cc1C(O)C(Br)C)Br

§ A ce produit<sup>brut</sup>, on ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et 12 g d'isopropylamine, puis fait bouillir au reflux pendant une nuit. On évapore ensuite à sec sous vide, dissout l'huile obtenue dans du chloroforme, puis lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et avec de l'eau. Après avoir séché la solution chloroformique, on l'évapore. On ajoute au résidu un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique et évapore à nouveau à sec. On recristallise le résidu, d'abord dans 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et ensuite dans un mélange d'alcool absolu et d'éther, et l'on obtient le 1-(3'-bromo-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane de formule



qui fond à 240-241° en se décomposant.

EXEMPLE 21

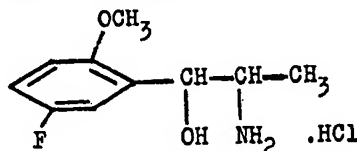
5

Dans 500 cm<sup>3</sup> de méthanol, on dissout 35 g de chlorhydrate de 2-amino-2'-méthoxy-5'-fluoro-propiophénone et hydrogène en présence de 2 g d'un charbon à 10 % de palladium. Après absorption d'une mole d'hydrogène, on interrompt l'hydrogénation. On sépare le catalyseur par

10

essorage, évapore le filtrat à sec et recristallise les cristaux obtenus dans de l'alcool absolu. On obtient ainsi le chlorhydrate (racémate A) du 1-(2'-méthoxy-5'-fluorophényl)-1-hydroxy-2-amino-propane, de formule

15



qui fond à 255-256°. Après recristallisation dans de l'éther, la base libre correspondante fond à 99°.

20

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

25

A un mélange de 440 g de chlorure anhydre d'aluminium dans 800 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte en agitant, à une température de 10 à 20°, une solution de 252 g de p-fluoranisole dans 400 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène et ensuite, tout en refroidissant bien, 200 g de chlorure de propionyle. On laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante, refroidit ensuite fortement, puis ajoute lentement et avec précaution 600 g de glace,

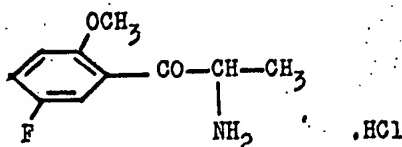
30

9.

et ensuite 600 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et 800 cm<sup>3</sup> d'eau. On élimine ensuite le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau. On extrait le mélange qui reste avec du chloroforme et obtient une huile que l'on distille sous vide. La fraction qui passe à plus de 100° sous une pression de 12 mm de mercure est la 2'-méthoxy-5'-fluoro-propionophénone.

On dissout 116,4 g de 2'-méthoxy-5'-fluoro-propionophénone dans 1,4 litre d'éther absolu et, tout en faisant simultanément passer de l'acide chlorhydrique gazeux, ajoute goutte-à-goutte (2 heures) 92,5 g de nitrite d'iso-amyle. On fait ensuite passer de l'acide chlorhydrique pendant 2 heures de plus. On fait alors bouillir la solution réactionnelle pendant 4 heures au reflux, refroidit ensuite et ajoute avec précaution un litre d'une solution aqueuse à 18 % d'hydroxyde de potassium. Après avoir bien mélangé, on sépare les couches. On ajuste la couche aqueuse à un pH de 6 avec de l'acide acétique glacial, abandonne pendant quelque temps à 0° et essore ensuite. On recristallise les cristaux dans de l'alcool et obtient la 2-hydroxy-imino-2'-méthoxy-5'-fluoro-propionophénone fondant à 111-117°.

On dissout 79,9 g de ce composé dans 750 cm<sup>3</sup> de méthanol renfermant 3 équivalents de gaz chlorhydrique, puis hydrogène en présence de 3 g d'un charbon à 10 % de palladium. Environ 1,8 mole d'hydrogène est absorbée. On sépare le catalyseur par essorage, évapore le filtrat à sec, puis recristallise dans de l'alcool absolu les cristaux incolores qui restent. On obtient ainsi le chlorhydrate de la 2-amino-2'-méthoxy-5'-fluoro-propionophénone, de formule



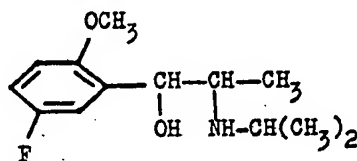
qui fond à 173-174° en se décomposant.

EXEMPLE 22

5

Dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétone, on dissout 10,7 g de 1-(2'-méthoxy-5'-fluoro-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propare (racémate A) (voir exemple 21), laisse reposer pendant une nuit et évapore ensuite à sec. On dissout le résidu dans 120 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 85 % de méthanol, puis ajoute par portions, à 25°, 5 g de borhydrate de sodium. Après avoir laissé reposer à 25° pendant 2 heures, on évapore sous vide jusqu'à un petit volume et répartit le résidu en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. On sèche la solution chloroformique et l'évapore. L'huile qui reste cristallise dans l'isopropanol. On obtient ainsi le 1-(2'-méthoxy-5'-fluoro-phényl)-1-hydroxy-2-isopropyl-amino-propare (racémate A) de formule

20



25

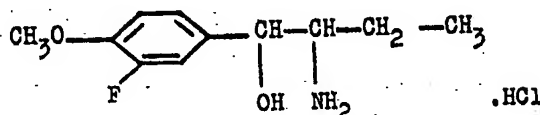
qui fond à 108-110°. Le chlorhydrate préparable de manière usuelle à partir de ce composé fond à 260° en se décomposant, après recristallisation dans de l'eau.

EXEMPLE 23

30

Dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, on dissout 25,3 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone, puis hydrogène jusqu'à saturation après addition de 2 g

d'un charbon à 10 % de palladium, une mole d'hydrogène étant absorbée au cours de 4 heures. Après avoir filtré la solution d'hydrogénation, on l'évapore. On recristallise le résidu dans de l'isopropanol et obtient le chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-butane qui répond à la formule



et fond à 206-207°. La base libre correspondante fond à 111-113° (dans l'isopropanol).

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

A un mélange de 55 g de chlorure anhydre d'aluminium dans 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte 31,5 g d'o-fluoranisole et ensuite, tout en refroidissant, 30 g de chlorure de butyryle. On laisse la solution réactionnelle foncée reposer pendant une nuit à la température ambiante, décompose ensuite avec précaution en refroidissant avec 200 g de glace, puis élimine le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau, après avoir ajouté 75 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit la solution qui reste. On sépare par essorage les cristaux qui se forment alors et les recristallise dans de l'alcool. On obtient la 3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 57-58°.

On dissout 62,8 g de ce produit dans 600 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et, tout en agitant, ajoute goutte-à-goutte une solution de 51 g de brome dans 150 cm<sup>3</sup>

d'acide acétique glacial. Après avoir laissé reposer pendant une nuit, on évapore la solution sous vide jusqu'à siccité. On obtient une huile jaunâtre qui cristallise lentement. Par recristallisation dans 700 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole, on obtient à l'état pur la 2-bromo-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 42-43°.

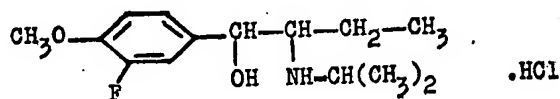
5 On dissout 66,5 g de ce composé dans 350 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et, tout en agitant, ajoute par portions, à 0°, 46,5 g de phtalimide de potassium. On  
10 agite pendant une nuit à 25° et ensuite pendant 2 heures à 60-70°. On évapore alors à sec sous vide la suspension rougeâtre obtenue. On répartit le résidu huileux en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. Après avoir séché la solution chloroformique, on l'évapore et obtient une  
15 huile qui cristallise rapidement et que l'on recristallise dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol ; elle fond <sup>alors</sup> à 98-100° ; il s'agit de la 2-phtalimido-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone.

A 18,2 g de ce composé, on ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'un mélange (1:1:1) d'eau, d'acide acétique glacial et d'acide  
20 chlorhydrique concentré, fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit et évapore à sec sous vide. Après addition de 250 cm<sup>3</sup> d'eau, on sépare par essorage l'acide phtalique insoluble. On concentre le filtrat sous vide et obtient un résidu cristallin que l'on recristallise dans de l'iso-  
25 propanol. On obtient le chlorhydrate de la 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone, qui fond à 204-205° en se décomposant.



EXEMPLE 24

On fait bouillir pendant une nuit au reflux une solution de 9,4 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-butane (racémate A) (voir exemple 23) dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone, évapore ensuite à sec et dissout le résidu avec 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 75 % de méthanol. On ajoute alors à 0°, par portions, 5 g de borhydrate de sodium, laisse reposer pendant 4 heures à 25° et évapore ensuite sous vide jusqu'à 50 cm<sup>3</sup>. Après addition de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, on extrait au chloroforme et obtient, à partir de ces extraits, après séchage et évaporation, une huile qui ne cristallise pas. On dissout cette dernière avec un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, évapore et recristallise le résidu dans de l'alcool absolu. On obtient <sup>ainsi</sup> le chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-butane, de formule

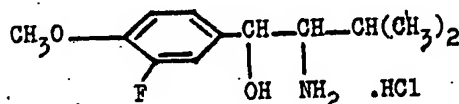


qui fond à 212-213°.

EXEMPLE 25

On hydrogène à 50°, avec 2 g d'un charbon à 10 % de palladium en tant que catalyseur, jusqu'à absorption d'une mole d'hydrogène (5 heures), une solution de 18 g de 2-amino-3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après avoir filtré la solution d'hydrogénation, on l'évapore, recristallise le résidu

cristallin dans de l'isopropanol et obtient le chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-3-méthyl-butane de formule



qui fond à 234°. La base libre correspondante fond à 77-78° après recristallisation dans de l'éther.

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

A un mélange de 55 g de chlorure anhydre d'aluminium et de 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute 31,5 g d'o-fluoranisole, puis, tout en refroidissant, ajoute ensuite goutte-à-goutte 32 g de chlorure d'isovalérianyle. Après avoir laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante, on décompose avec précaution en refroidissant avec 200 g de glace et élimine ensuite le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau, après avoir ajouté 75 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On extrait le mélange qui reste avec du chloroforme. Les extraits obtenus sont séchés et évaporés et fournissent une huile que l'on distille sous un vide poussé. On obtient la 3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone sous la forme d'une huile incolore bouillant à 90° sous une pression de 0,09 mm de mercure.

On dissout 84,6 g de ce composé dans 800 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et brome en ajoutant une mole de brome dans l'acide acétique glacial. On dissout dans de l'éther le produit brut obtenu par évaporation, puis

le lave à l'eau avec une solution de bicarbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau. On sèche la solution étherée et l'évapore. On dissout l'huile qui reste dans 840 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, puis ajoute, à 0°, 79,5 g de phtalimide de potassium. On agite pendant une nuit à 25° et ensuite pendant 2 heures à 50-70°. Ensuite on évapore sous vide jusqu'à siccité. On répartit le résidu entre 600 cm<sup>3</sup> de chloroforme et 400 cm<sup>3</sup> d'eau. On sèche la solution chloroformique et l'évapore à sec. On recristallise le résidu dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol et obtient la 2-phtalimido-3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 109-110°.

On fait bouillir 85 g de ce composé pendant une nuit au reflux avec un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, de 500 cm<sup>3</sup> d'eau et de 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On évapore ensuite sous vide jusqu'à siccité, ajoute au résidu 250 cm<sup>3</sup> d'eau chaude et, après avoir refroidi à 0°, sépare par essorage l'acide phtalique insoluble. On évapore le filtrat sous vide jusqu'à siccité et recristallise le résidu cristallin dans de l'alcool. On obtient ainsi le chlorhydrate de la 2-amino-3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone, qui répond à la formule

25

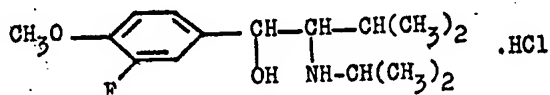


et fond à 236° en se décomposant.

30

EXEMPLE 26

On fait bouillir au reflux pendant une nuit une solution de 12,7 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-3-méthyl-butane (racémate A) (voir exemple 25) dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone, évapore ensuite à sec, dissout le résidu dans 250 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 75 % de méthanol, refroidit, puis ajoute par portions 5 g de borhydrate de sodium. Après avoir laissé reposer pendant 4 heures à 25°, on élimine le méthanol sous vide, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau au résidu et extrait à deux reprises au chloroforme. Après avoir séché la solution chloroformique, on l'évapore, dissout le résidu huileux avec un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, puis évapore à nouveau. On recristallise le résidu cristallin dans de l'alcool et obtient ainsi le chlorhydrate du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-3-méthyl-butane (racémate A), de formule



qui fond à 219-220°.

EXEMPLE 27

A une solution de 199 g de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) (voir exemples 1 et 2) dans 2 litres de méthanol, on ajoute une solution de 190 g d'acide D(+)-tartrique dans 2,5 litres de méthanol, puis laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante. On essore ensuite et obtient des

cristaux = fraction A et une liqueur-mère = fraction B.

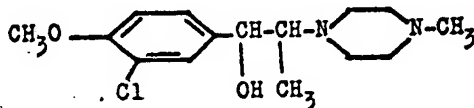
Fraction A : On dissout les cristaux obtenue dans 7 litres de méthanol et laisse reposer pendant 5 heures à la température ambiante. Les cristaux qui ont précipité sont déjà pratiquement purs ; ils fondent à 182-187° en se décomposant et présentent un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = + 32^\circ$  (2 % dans l'eau). En recristallisant à nouveau dans le méthanol, on obtient à l'état pur le D(+)-tartrate du d(+)-1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane ( $A_1$ ) qui fond à 190° en se décomposant et présente un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = 33^\circ$  (2 % dans l'eau). Ce sel est dissous dans l'eau, traité par un excès d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, après quoi la solution est extraite au chloroforme. Après séchage et évaporation de l'extrait organique, on obtient une huile que l'on dissout avec un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique. Après évaporation, on obtient des cristaux que l'on recristallise dans le l'alcool absolu. On obtient le chlorhydrate ( $A_1$ ) du d(+)-1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane, qui fond à 220° et présente un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = + 30^\circ$  (2 % dans l'eau).

Fraction B : On évapore à sec, dissout le résidu avec 800 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de potassium et refroidit à la glace. On sépare par essorage les cristaux qui ont précipité ; ils sont constitués par le d, l-1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) qui fond à 145-147°. On extrait la liqueur-mère aqueuse avec du

chloroforme et obtient, après séchage et évaporation de ces extraits, une huile qui est constituée par du  $\ell(-)$ -1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane ( $A_2$ ) pur. Le sel préparé de manière usuelle avec ce composé et l'acide  $\ell(-)$ -tartrique fond à 187-189° en se décomposant et présente un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  (2% dans l'eau). Le chlorhydrate du  $\ell(-)$ -composé, préparé à partir de ce sel d'une manière analogue à celle indiquée pour la fraction A, fond à 220° et présente un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  (2 % dans l'eau).

EXEMPLE 28

Dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau, on dissout 15,8 g de chlorhydrate de 2-(4"-méthyl-pipérazino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, ajoute 500 cm<sup>3</sup> de méthanol et, tout en agitant et en refroidissant (à 0°), ajoute au tout par portions, au cours de 30 minutes, 8 g de borhydrate de sodium. On laisse ensuite reposer pendant une nuit à la température ambiante, concentre alors sous vide jusqu'à 200 cm<sup>3</sup> environ et extrait alors au chloroforme. Après séchage et évaporation, on obtient un résidu qui fond à 140-142° après recristallisation dans de l'alcool. Il s'agit du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-(4"-méthyl-pipérazino)-propane de formule



Le dichlorhydrate préparé de manière usuelle à partir de ce composé fond à 239-240° après recristallisation dans

de l'alcool aqueux.

Le chlorhydrate de 2-(4"-méthyl-pipérazino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone qui est utilisé comme matière de départ peut être obtenu comme suit :

5 On fait bouillir au reflux pendant une nuit un mélange de 13,9 g de 2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 10), de 10 g de N-méthyl-pipérazine et de 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane absolu, refroidit ensuite à 0° et sépare par essorage les cristaux qui se  
10 sont formés. On évapore le filtrat, chauffe le résidu huileux avec 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique binormal jusqu'à ce que tout soit dissous, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éther et refroidit. On sépare par essorage les cristaux qui ont précipité et les recristallise dans de l'alcool aqueux.  
15 On obtient le dichlorhydrate de la 2-(4"-méthyl-pipérazino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, qui fond à 258-259°.

EXEMPLE 29

On fait bouillir pendant 4 heures au reflux un  
20 mélange de 50 g de chlorhydrate de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) (voir exemple 1) et de 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle, puis évapore ensuite sous vide jusqu'à siccité. On ajoute au résidu 100 cm<sup>3</sup> de toluène absolu et évapore à nouveau à  
25 sec sous vide. On ajoute à l'huile foncée qui reste 100 cm<sup>3</sup> d'eau et ensuite, tout en refroidissant, une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium, jusqu'à avoir un pH neutre. On lave à deux reprises avec du chloroforme et alcalinise ensuite les couches aqueuses avec une solution  
30 binormale d'hydroxyde de sodium. Il se forme par suite des

cristaux incolores qui, après essorage et séchage, fondent à 128-129° et sont constitués par le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane pur (racémate B), qui est en tous points identique au produit obtenu suivant l'exemple 3.

#### EXEMPLE 30

On peut préparer des comprimés renfermant 25 mg de chlorhydrate (racémate A) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane et présentant, par exemple, la composition suivante :

##### Par comprimé

Chlorhydrate de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A)	25 mg
Amidon	60 mg
Mannite	40 mg
Acide silicique colloïdal	5 mg
Talc	9 mg
Stéarate de magnésium	1 mg
	<u>140 mg</u>
	=====

##### Préparation

On mélange le chlorhydrate de 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A) avec une partie de l'amidon, avec la mannite et l'acide silicique colloïdal, puis fait passer le mélange à travers un tamis. Avec une autre partie de l'amidon et une quantité d'eau quintuple, on prépare au bain-marie un empois avec lequel on met en pâte le mélange pulvérulent jusqu'à ce qu'il se soit formé une masse faiblement plastique.

On presse cette masse plastique à travers un



tamis d'une largeur de maille de 3 mm environ, la sèche et fait à nouveau passer la granulation sèche à travers un tamis. On ajoute ensuite le reste de l'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, puis fabrique à la presse des comprimés d'un poids de 140 mg.

5

9.

Re v e n d i c a t i o n s .

I.- Un procédé de préparation de 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-R-2-R'-2-alcyl(inférieur)-éthanes, dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe hydroxyle libre ou substitué, R représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, et R' représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, ledit procédé étant caractérisé par le fait que dans un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-X-2-Y-2-alcyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> a la signification indiquée et X représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, ou bien un reste transformable en un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, et Y représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, ou bien un reste transformable en un groupe aminogène libre ou en un groupe aminogène mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique, et/ou par des restes aralcoyliques, avec cette mesure qu'au moins l'un des restes X et Y soit transformable en un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, ou en un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques, on transforme en les groupes indiqués les restes X et/ou Y transformables en de tels groupes et que, dans le cadre des substances finales, on introduit, modifie ou élimine si on le désire des substituants dans les composés obtenus, et/ou qu'on scinde les mélanges

racémiques obtenus en les racémates purs et/ou qu'on scinde les racémates purs obtenus en les antipodes optiques, et/ou qu'on transforme en leurs sels les bases libres obtenues ou qu'on transforme les sels obtenus en les bases libres.

5 Le présent procédé peut encore être caractérisé par les points suivants :

1) On part de composés dans lesquels X est un groupe transformable par réduction en un groupe hydroxyle.

10 2) On réduit un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-R'-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> et R' ont les significations données sous I.-.

3) On effectue la réduction avec des hydrures métalliques complexes ou par catalyse.

15 4) on effectue la réduction suivant la méthode de Meerwein-Ponndorf-Verley.

5) On part de composés dans lesquels Y est un groupe transformable par réduction en un groupe aminogène.

20 6) On réduit un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-R-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> et R ont les significations données sous I.- et Y représente un groupe hydroxy-iminogène, un groupe azido, un groupe diazoïque, un groupe NO<sub>2</sub> ou un groupe nitroso, ou un groupe iminogène.

25 7) On procède comme indiqué sous 5) et 6), en effectuant la réduction par catalyse.

30 8) On réduit un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-X-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> a la signification donnée sous I.- et X représente un groupe oxo et Y représente un groupe azido, un groupe diazoïque, un groupe NO<sub>2</sub> ou un groupe hydroxy-iminogène.

9) On procède comme indiqué sous 8), en effectuant la réduction par catalyse.

10) On part de composés dans lesquels Y représente un groupe acylaminogène, tel qu'un groupe alcanoylaminogène, puis réduit en groupe méthylène le groupe carbonyle voisin de l'atome d'azote.

11) On effectue la réduction avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium.

12) On transforme en oxazoline un dérivé N-acylé dans lequel le groupe hydroxyle en position 1 est libre, réduit cette oxazoline en oxazolidine et hydrolyse ensuite cette dernière pour obtenir le composé à chaîne ouverte.

13) On part de composés dans lesquels Y représente un reste échangeable.

14) On fait réagir sur de l'ammoniac ou sur une amine, ou sur des agents capables de céder <sup>de</sup> l'ammoniac ou une amine, un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-R-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> et R ont les significations données sous I.- et Y représente un groupe hydroxyle réactivement estérifié.

15) On procède comme indiqué sous 14), en partant de composés dans lesquels Y représente un atome d'halogène.

16) On part de composés dans lesquels Y représente un groupe acylaminogène et élimine dans ce dernier le reste acyle par hydrolyse.

17) On fait réagir, sur de l'ammoniac ou sur une amine, un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-X-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> a les significations données sous I.- et X et Y représentent ensemble un groupe époxy.

18) On part de composés dans lesquels Y représente

660217

un groupe carbobenzoxy-aminogène et élimine dans ce dernier le groupe carbobenzoxy par hydrogénolyse.

19) Dans les composés obtenus, on étherifie les groupes hydroxy situés sur le reste phényle.

20) Dans les composés obtenus, on estérifie les groupes hydroxylibres.

21) Dans les composés obtenus, on alcoyle les groupes aminogènes.

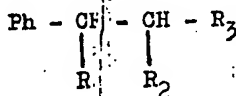
22) Dans les composés O-acylés obtenus, on élimine le reste acyle.

23) Dans les composés présentant, sur le reste phényle, un groupe hydroxy étherifié, on transforme ce dernier en un groupe hydroxy libre.

24) Dans les composés obtenus, qui renferment, sur le groupe hydroxy, des restes pouvant être scindés par hydrogénolyse, on élimine lesdits restes par hydrogénolyse.

25) On part d'un composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade quelconque du procédé et effectue les phases encore manquantes dudit procédé, ou bien forme les substances de départ dans les conditions de la réaction ou les utilise sous la forme de leurs sels.

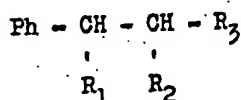
26) On prépare des composés de formule



dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>1</sub> représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes

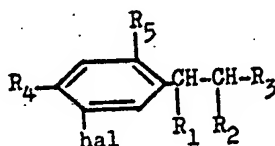
aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur, en particulier un méthyle.

27) On prépare des composés de formule



dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué,  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle,  $R_2$  représente un groupe aminogène ou mono- ou di-substitué par des restes cyclo-alcoyliques et/ ou par des restes aza-cyclo-alcoyliques et des restes aliphatiques éventuellement saturés ou des restes benzyles, et  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur, en particulier un méthyle.

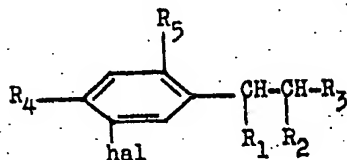
28) On prépare des composés de formule



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur, "hal" représente du brome, du chlore ou du fluor, et l'un des restes  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre

représente de l'hydrogène.

29) On prépare des composés de formule



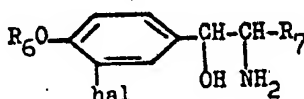
5

dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  $\text{R}_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène,  $\text{R}_3$  représente le reste méthyle ou le reste éthyle, "hal" représente du chlore ou du fluor, et l'un des restes  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

10

15

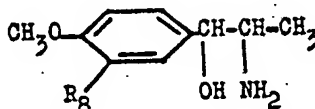
30) On prépare des composés de formule



20

dans laquelle  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent des restes alcoyliques inférieurs et "hal" représente un atome d'halogène

31) On prépare des composés de formule

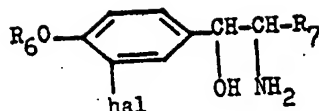


25

dans laquelle  $\text{R}_8$  représente du fluor ou du chlore.

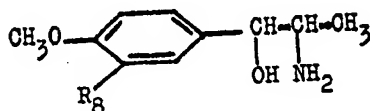
32) On prépare des composés de formule

30



dans laquelle  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent des restes alcoyliques inférieurs et "hal" représente un atome d'halogène.

33) On prépare des composés de formule



dans laquelle  $\text{R}_8$  représente du fluor ou du chlore.

34) On prépare le racémate A du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

35) On prépare le racémate A du 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

36) On prépare la forme 1-(-) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane (racémate A).

37) On prépare les nouveaux composés sous forme libre.

38) On prépare les nouveaux composés sous la forme de leurs sels.

II.- A titre de produits industriels nouveaux :-

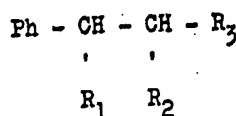
39) Les composés obtenus par la mise en oeuvre du procédé défini sous I.- et 1) à 38).

40) Les 1-( $\text{R}_0$ -halogéno-phényl)-1-R-2-R'-2-alcoyl(inférieur)-éthanes, dans lesquels  $\text{R}_0$  représente un groupe hydroxyle libre ou substitué, R représente un groupe hydroxyle libre ou substitué par un reste acyle, et R' représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué



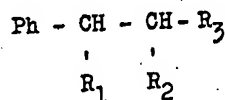
par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou  
par des restes aralcoyliques.

41) Les composés de formule



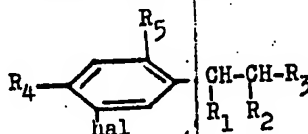
dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué  
par un atome d'halogène et par un groupe hydroxy libre  
ou substitué,  $\text{R}_1$  représente un groupe hydroxy libre ou  
substitué par un reste acyle,  $\text{R}_2$  représente un groupe  
aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes  
aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et  $\text{R}_3$   
représente un reste alcoylique inférieur.

42) Les composés de formule



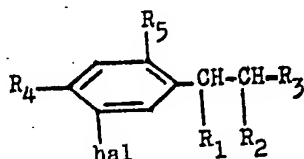
dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué  
par un atome d'halogène et par un groupe hydroxy libre  
ou substitué,  $\text{R}_1$  représente un groupe hydroxy libre ou  
substitué par un reste acyle,  $\text{R}_2$  représente un groupe  
aminogène mono- ou di-substitué par des restes cyclo-  
alcoyliques et/ou par des restes aza-cyclo-alcoyliques  
et des restes aliphatiques éventuellement saturés ou des  
restes benzyles, et  $\text{R}_3$  représente un reste alcoylique in-  
férieur.

43) Les composés de formule



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre,  
un groupe alcoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  
 $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe  
mono-alcoyl (inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente un reste  
alcoylique inférieur, "hal" représente du brome, du  
chlore ou du fluor, et l'un des restes  $R_4$  et  $R_5$  représente  
un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur,  
un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  
et l'autre représente de l'hydrogène.

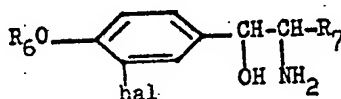
10. 4) Les composés de formule.



15 dans laquelle  $R_1$  représente un groupe hydroxyle libre,  
un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy,  
 $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-  
alcoyl (inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente le reste méthyle  
ou le reste éthyle, "hal" représente du chlore ou du fluor,  
20 et l'un des restes  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyle  
libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy  
inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente  
de l'hydrogène.

45) Les composés de formule

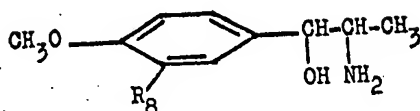
25



dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  représente des restes alcoylliques  
inférieurs et "hal" représente un atome d'halogène.

30

46) Les composés de formule



5

dans laquelle  $\text{R}_8$  représente du fluor ou du chlore.

47) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

48) Le 1-(3'-fluoro-4'-hydroxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

10

49) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

50) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane.

15

51) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-acétoxy-2-amino-propane.

52) Les racémates A des composés indiqués sous 41), 43), 44) et sous 47) à 51).

20

53) Le racémate A du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

54) Les composés indiqués sous 41), 43), 44) et sous 47) à 51), sous forme libre.

55) les composés indiqués sous 41), 43), 44) et sous 47) à 51), sous la forme de leurs sels.

25

56) Les composés indiqués sous 41), 43), 44) et sous 47) à 51), sous la forme de leurs sels thérapeutiquement utilisables.

57) Les composés indiqués sous 45) et 46), sous forme libre.

30

58) Les composés indiqués sous 45) et 46), sous la forme de leurs sels.

59) Les composés indiqués sous 45) et 46), sous la forme de leurs sels thérapeutiquement utilisables.

60) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-méthyl-amino-propane.

5 61) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-diéthylamino-propane.

62) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isobutylamino-propane.

10 63) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-cyclohexylamino-propane.

64) Le 1-(3'-chloro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-[N-méthyl-pipéridinyl-4']-amino-7-propane.

65) Le 1-(3'-bromo-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

15 66) Le 1-(3'-bromo-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane.

67) Le 1-(2'-méthoxy-5'-fluoro-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane.

20 68) Le 1-(2'-méthoxy-5'-fluoro-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propane.

69) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-butane.

70) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-butane.

25 71) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-3-méthyl-butane.

72) Le 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-3-méthyl-butane.

30 73) La forme 1-(-) du 1-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-amino-propane de la série A.

74) Les racémates A des composés indiqués sous 40), 42) et sous 60) à 72).

75) Les composés indiqués sous 40), 42) et sous 60) à 74), sous forme libre.

5 76) Les composés indiqués sous 40), 42) et sous 60) à 74), sous la forme de leurs sels.

77) Les composés indiqués sous 40), 42) et sous 60) à 74) sous la forme de leurs sels thérapeutiquement utilisables.

10 78) Le 1-(3'-chloro-4"-méthoxy-phényl)-1-hydroxy-2-(4"-méthyl-pipérazino)-propane.

79) Le composé indiqué sous 78), sous la forme de ses sels thérapeutiquement utilisables.

15 80) Les nouveaux composés décrits dans les exemples.

81) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, les composés du genre de ceux indiqués sous 41), 43), 44), sous 47) à 54) et sous 56).

20 82) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, les composés du genre de ceux indiqués sous 45), 46), sous 57) et 59).

25 83) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, des composés du genre de ceux indiqués sous 40), 42), sous 60) à 75) et sous 77).

8

84) Les préparations pharmaceutiques renfermant,  
conjointement avec une matière de support pharmaceutique,  
des composés du genre de ceux indiqués sous 78 et 79).  
Bruxelles, le 25 février 1965.  
Par procuration de la Société dite :

CIBA SOCIETE ANONYME

Pr. Office PARVETIE (Fred. Maes).

Mémoire descriptif

SOIXANTE NEUF PAGES

mot ajouté :

mot rayé nul :

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image  
problems checked, please do not report these problems to  
the IFW Image Problem Mailbox.**